

論文和文概要

(2000字程度)

報告番号	甲 第 22 号	氏名	大野洋一
------	----------	----	------

パーキンソン病 (Parkinson's Disease, PD) は厚生労働省により難病に指定されており、60歳代より急激に増加することから、社会的な高齢化に伴い今後も増加していくことが予想されている。PDの病態は、中脳黒質部における神経細胞の変性によるドーパミンの合成の問題が原因とされ、神経伝達物質であるドーパミンが欠乏状態となり、様々な運動障害や非運動症状が出現する進行性の疾患である。PDに対する主要な治療方法として、薬物療法、外科的治療方法、リハビリテーションが用いられている。しかし、現在のところPDの進行を抑える治療法は確立されていない。近年、PD患者に対する有酸素運動の効果として、ドーパミン作動性ニューロンの可塑性を中心に報告がされてきている。一方、PDモデル動物における報告では、運動による脳由来神経栄養因子 (Brain-Derived Neurotrophic Factor, BDNF) の増加に起因したドーパミン作動性ニューロン再生の報告がすでに多く行われている。

これまでのPDモデル動物を用いた研究において、運動介入による効果判定は主にチロシンヒドロキシラーゼ (Tyrosine Hydroxylase, TH) 免疫染色によるドーパミン作動性ニューロンの同定などの組織化学的方法を用いて行われてきた。少数の行動実験においても目標到達課題 (Reaching Task, RT) の成功率やドーパミン受容体アゴニストであるアポモルフィンを用いたアポモルフィン誘発回転検査による回転数の測定などが主であり、運動要素の解析は十分に検討されてこなかった。そのため、PDモデル動物を使用した基礎研究の結果をPD患者の臨床像に直接結びつける事が困難であった。

我々はこれまでにラットにおけるRT遂行中の前肢運動をハイスピードカメラで撮影し、動画解析を行うことで、前肢運動の定量的評価法を確立してきた。本研究ではPDモデルラットの運動特性を調査するために、カテコールアミン選択的神経毒 (6-hydroxydopamine, 6-OHDA) 注入前後のRTに対して前肢と姿勢状態の詳細な分析を実施した。その結果、注入後には前肢の回旋運動を中心とした運動調整の障害や姿勢反射障害が生じることが本研究により世界で初めて証明され、RTの画像解析によりPDモデルラットの運動要素の異常特性を十分に捉えられることが確認された。

PDモデルラットの運動特性が確認できたことから、次の段階としてPDモデルラットを運動群とコントロール群にわけ、4週間の有酸素運動介入による効果の検証を行った。その結果、コントロール群ではPDモデルラットの特性として認められた運動調整の障害や姿勢反射障害が継続したのに対して、運動群では注入前の状態へ近づくように改善することが明らかになった。

本研究で使用した6-OHDAの薬剤効果が一カ月程度継続することから、コントロール群ではPD症状が進行し、運動群では運動介入により、例えば脳細胞保護に作用する物質等が増加した結果、6-OHDAによるPD症状の進行が妨げられた可能性や障害されたドーパミン作動性ニューロンの再生による回復等が考えられた。

この結果を参照に本研究ではPD患者に対しても4週間の有酸素運動介入を行った。そして、PDモデルラットの特性と比較するために、患者の第1指と第2指にマーカーを貼付した状態での指タップテストの様子をハイスピードカメラで撮影して画像解析を行った。また、歩行機能、PD症状、筋力に対する介入効果の検証も実施した。その結果、指タップテストにおいて総軌跡長が有意に増加することが明らかとなった。また、歩行機能、PD症状についても改善を認めた。

PD患者から得られた結果はPDモデルラットと同様に、有酸素運動介入が機能改善をもたらした可能性が考えられた。また、指タップテストでは総軌跡長が有意に増加したことから、開閉という交代運動の変換機能が改善したことを明らかにすることができた。

本研究で得られたPDモデルラットにおける前肢の回旋運動とPD患者における指タップテストは両方ともに運動変換機能に関する検査である。このことから、本研究によるRTの画像解析の結果はPD患者にも十分適用できる可能性が示された。しかし、PDモデルラットとPD患者の病状の継時的変化には大きな違いがある。そのため、有酸素運動による機能回復の機序の違いが懸念された。今後の課題として、病状の進行が患者に近いモデルラットの作成が必要と考えられた。また、PD患者の多くは高齢者である。そのため、推奨されている有酸素運動の運動負荷量では過負荷となり運動を継続できない患者も認められることから、運動負荷量と回復効果の関与を明らかにする必要があると考えられた。

(課程博士)